

## PRECISION

# Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen

## II Contexte et hypothèse

La sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) fait l'objet d'interrogations.

L'étude PRECISION compare les événements cardiovasculaires sous un traitement au long cours par celecoxib, naproxène ou ibuprofène, chez des patients nécessitant un traitement anti-inflammatoire pour une polyarthrite rhumatoïde ou de l'arthrose.

- hospitalisation pour angor instable ou AIT) sous celecoxib versus naproxène ou à l'ibuprofène,
- comparaison des événements gastro-intestinaux,
- comparaison des événements rénaux,
- comparaison de la tolérance et de la sécurité des 3 traitements et notamment des effets sur la fonction rénale et de la pression artérielle,
- comparaison de l'efficacité des 3 traitements sur la douleur, l'amélioration globale et fonctionnelle.

## II Critères d'inclusion

Patients adultes, pour lesquels le médecin jugeait qu'un traitement anti-inflammatoire était nécessaire pour des douleurs articulaires. Ceux dont les douleurs étaient contrôlées par le paracétamol n'ont pas été inclus.

Présence d'une maladie cardiovasculaire avérée.

## II Plan d'étude et traitements étudiés

Étude randomisée en double aveugle comparant 3 bras :

- Celecoxib 100-200 mg deux fois par jour
- Ibuprofène 600-800 mg trois fois par jour
- Naproxène 375-500 mg deux fois par jour

Avec stratification sur le type de pathologie articulaire.

Traitement par esomeprazole 20 ou 40 mg fourni à tous les patients ; aspirine faible dose autorisée ( $\leq 325$  mg).

## II Critères de jugement

- **Critère principal :**  
mortalité cardiovasculaire (incluant le risque hémorragique), infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.
- **Critères secondaires :**
  - comparaison des événements cardiovasculaires majeurs (critère primaire + revascularisation ou

## II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Hypothèse de non-infériorité par rapport au naproxène, reposant sur 3 critères devant tous être réunis :

- borne supérieure de l'intervalle de confiance de risque à 97,5 % fixée à 1,33 en comparaison du naproxène sur la population en intention de traiter (ITT) ;
- hazard ratio ne dépassant pas 1,12 ;
- borne supérieure de l'intervalle de confiance de risque à 97,5 % fixée à 1,33 en comparaison du naproxène sur la population en ITT modifiée censurant les patients 30 jours après l'arrêt des traitements.

Hypothèse de 2 % d'événements par an dans le bras de référence et d'un taux d'arrêt de traitement de 40 %, conduisant à estimer la population d'étude à 20 000 patients (6800 par groupe), pour obtenir 762 événements.

En raison d'un taux d'événements plus faible que prévu et d'un taux d'abandon de traitement plus élevé que prévu, la puissance statistique a été réévaluée à 80 %, et la borne supérieure de l'intervalle de confiance des 2 analyses (ITT et ITT modifiée) a été portée à 1,40.

## II Population

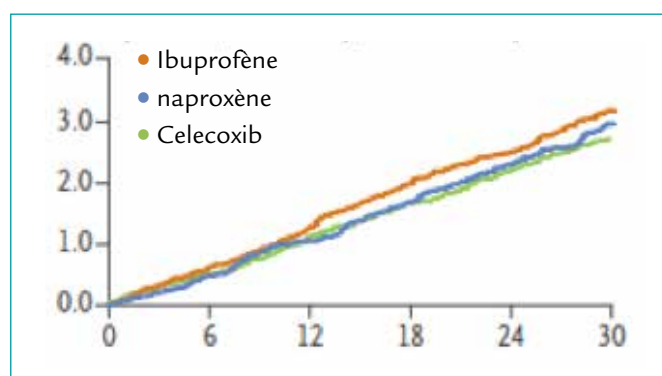
Randomisation de 24 222 patients parmi 31857 patients screenés, dans 13 pays et 926 centres entre octobre 2006 et juin 2014.

**TABLEAU 1. Caractéristiques de la population**

	Celecoxib (n=8072)	Naproxène (n=7969)	Ibuprofène (n=8040)
Age moyen (années)	63.0 ± 9.5	63.3 ± 9.4	62.2 ± 9.4
Femmes (%)	64	64	64
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	33 ± 7	33 ± 7	32.5 ± 7
Ostéoarthrite (%)	90	90	90
Polyarthrite rhumatoïde (%)	10	10	10
Prévention primaire (%)	77	78	77
Prévention secondaire (%)	23	22	23
Diabète (%)	35	35	36
Hypertension (%)	78	77	78
Tabagisme actif (%)	21	20.5	21
Dyslipidémie (%)	63	62	62
Statines (%)	54	54	54
Pression artérielle systolique (mm Hg)	125 ± 10	125 ± 11	125 ± 10

## II Résultats

- **Critère de jugement principal :**  
décès cardiovasculaire, incluant les décès de cause hémorragique, infarctus ou AVC)



	Celecoxib	Naproxène	Ibuprofène
% événements	2,3	2,5	2,7
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,93 (0,76-1,13)	0,85 (0,70-1,04)

• *Critères secondaires :*

	Celecoxib	Naproxène	Ibuprofène
MACE %	4,2	4,3	4,8
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,97 (0,83-1,12)	0,87 (0,75-1,01)
Événements graves gastro-intestinaux %	1,1	1,5	1,6
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,71 (0,54-0,93)	0,65 (0,50-0,85)
Événements rénaux %	0,7	0,9	1,1
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,79 (0,56-1,12)	0,61 (0,44-0,85)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque %	0,6	0,6	0,6
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,92 (0,62-1,39)	0,98 (0,65-1,47)
Décès toute cause %	1,6	2,0	1,8
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,80 (0,63-1,00)	0,92 (0,73-1,17)
Décès CV %	0,8	1,1	1,0
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,78 (0,57-1,07)	0,84 (0,61-1,16)
Infarctus du myocarde %	0,9	0,8	1,1
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	1,14 (0,82-1,59)	0,82 (0,61-1,11)
AVC %	0,6	0,7	0,7
HR (IC 95 %) (celecoxib vs comparateur)	---	0,88 (0,61-1,30)	0,95 (0,65-1,40)

• *Analyses de sous-groupes :*

Aucune interaction entre les différents sous-groupes étudiés : sexe, type de pathologie rhumatologique, traitement par aspirine, prévention primaire ou secondaire.

## II Conclusion

Le celecoxib est ainsi non-inférieur au naproxène et à l'ibuprofène pour ce qui concerne le risque d'événements cardio-vasculaires. Les événements gastro-intestinaux sont moins fréquents sous celecoxib que sous chacun des comparateurs et les événements rénaux sont moins fréquents que sous ibuprofène.



## RÉACTION

*Nicholas Moore, CHU de Bordeaux*

**L'étude PRECISION** compare les événements cardiovasculaires entre celecoxib 200 mg/j en moyenne, vs naproxène (852 mg/j) ou ibuprofène (2000 mg/j), chez des patients à risque cardiovasculaire, ayant une arthrose ou une polyarthrite rhumatoïde traités en moyenne pendant 20 mois et suivis 34 mois.

L'étude testait la non-infériorité du celecoxib, ou plus exactement la non supériorité du risque. Celle-ci était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97.5% (avec donc un p à 0.025) est inférieure à 1.33. Cette non-supériorité du risque est montrée dans les deux cas, puisque la limite supérieure du rapport de risques était à 1.13 et 1.04.

Ces résultats ne sont pas surprenants : en dehors de l'étude APC, prévention à long-terme et très forte dose des polypes intestinaux, ce qui n'a rien à voir avec les conditions habituelles de son utilisation, le celecoxib n'a jamais montré de risque particulier sur le plan cardio-vasculaire. Aucune étude épidémiologique n'a montré d'augmentation du risque avec le celecoxib. Certains pensent d'ailleurs que cela confirme la faible sélectivité du produit, ou son faible dosage relatif. On peut remarquer que dans l'analyse per-traitement, pour certains des composants du score composite, la possibilité d'une supériorité du risque du celecoxib n'est pas écartée.

**Le naproxène** est généralement considéré comme dénué de risque cardiovasculaire (ce qui n'est pas le cas pour le risque digestif).

**L'ibuprofène** est suspecté d'entraîner un risque cardiovasculaire modéré, dose-dépendant. Ici il est utilisé à dose beaucoup plus forte qu'habituelle en France.

Dans cette étude, le fait est que le celecoxib était utilisé à sa dose habituelle (1 DDD) alors que l'ibuprofène et le naproxène étaient utilisés à doses très largement supérieures à leur DDD, qui sont de 500 mg pour le naproxène et 1200 mg/j pour l'ibuprofène.

Lorsque l'on regarde soigneusement les courbes de survenue des événements, on constate qu'en fait avant un an de traitement continu il n'y a aucune différence dans aucun des événements, sauf pour l'insuffisance rénale. On se retrouve un peu comme dans **l'étude APPROVe** où le rofecoxib ne se différenciait du placebo qu'après 18 mois à 2 ans voire plus.

Cette étude confirme donc qu'il n'y a pas de différence entre les AINS, et que d'une manière générale il n'y a probablement pas de risque cardiovasculaire appréciable à moins d'un an de traitement continu à forte dose.

Les auteurs nous expliquent que le paracétamol n'a pas été choisi comme comparateur, en raison de son inefficacité dans le traitement de l'arthrose. Quelle préscience ! Le papier cité sur l'inefficacité du paracétamol dans l'OA date de 2015, alors que le protocole de l'étude a été publié en 2009 \*. Ils sont forts, quand même !

\* : Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Luscher TF, Borer JS, Mascette AM, Husni ME, Solomon DH, Graham DY, Yeomans ND, Krum H, Ruschitzka F, Lincoff AM, Nissen SE and Investigators P. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J.* 2009;157:606-12

**Nicholas Moore travaille depuis plus de 20 ans sur les risques comparés de divers AINS et du paracétamol, a conseillé les laboratoires Pfizer et Novartis sur les risques des AINS, surtout à faible dose.**

**Il a également fourni des actions de formation auprès des laboratoires et de CRO concernant la méthodologie des études post-AMM. Son équipe de recherche, Bordeaux Pharmacoepi, INSERM CIC 1401 a actuellement en cours une trentaine d'études, pour la plupart demandées par les autorités sanitaires et financées par l'industrie, dans des domaines autres que celui de cet article.**